



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

歐盟 EMA 於 2021 年 2 月發表「歐洲藥品法規網絡(EMRN)依據 CHMP 意見，落實人用藥品亞硝胺不純物管理的評估程序」

發表單位： 歐盟 EMA 摘要整理： 黃振璋
發表時間： 2021/02/22 內容歸類： 化學製造管制
類別： 指引 關鍵字： Nitrosamine、CHMP、EMRN

資料來源：[European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5\(3\) of Regulation \(EC\) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human medicines](#)

重點內容： EMA 曾於 2019 年 9 月、10 月及 2020 年 3 月分別發布「[供藥品上市許可持有者參考之亞硝胺類資訊](#)」及「[對藥品上市許可持有者參考之亞硝胺類資訊問答集](#)」等公告，要求藥品上市許可持有者(Marketing authorization holders, 以下簡稱 MAH)應針對所有含化學合成原料藥之人用醫藥品，評估亞硝胺類不純物殘留風險，並針對前述公告提出相關問答集。本中心已於當代醫藥法規月刊第 110 及 116 期發表介紹。2020 年 6 月，依據 EMA 公告亞硝胺不純物評估報告及問答集，其人用醫藥品委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use, 以下簡稱 CHMP)發布科學意見，為 MAH 提供控制人用藥品中，亞硝胺類不純物在限量範圍之方法指引。指引所稱藥品除原先所稱之化學合成原料藥藥品外，亦將生物製劑囊括在內，一旦有生成或殘留亞硝胺類不純物之風險，皆應依據指引進行評估及檢測，進而提出管控策略以預防或限制該類不純物之生成，必要時，應改善現有製程。歐洲醫藥品法規網絡(European Medicines Regulatory Network, 以下簡稱 EMRN)於 2020 年 7 月 9 日會議，通過以一項協合的程序來落實 CHMP 科學評估結果，而後由 EMA 公告本文件。本文之重點摘錄如下：



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

1. CHMP 評估結論

- (1) 藥品種類由 2019 年 9 月僅要求化學合成原料藥藥品，擴及生物藥品，其中風險較高者為製程有使用到亞硝化試劑進行製造之生物藥品片段，或是來自與直接接觸之包材產生反應所致(如含有硝化纖維素之泡罩)。
- (2) 亞硝胺不純物限量標準，係依據國際法規協和會 ICH M7 進行制定，若原料藥或製劑含有超過一種亞硝胺不純物時，其每日允許攝入量之總和，不得高於毒性最高之亞硝胺不純物。若該亞硝胺不純物尚未有允收標準時，可接受以每日最大攝取量 18 ng/day，做為毒理關切閾值或提供相關構效關係(Structure Activity Relationship，以下簡稱 SAR)，建立之允收標準進行評估。
- (3) 若藥品適用 ICH S9 指引之範疇，其亞硝胺不純物標準可依據 ICH Q3A 及 Q3B 指引控管。若原料藥本身具有致突變性時，依據 ICH M7 之指引，其亞硝胺不純物若無增加致癌風險，可以非具致突變性不純物控管。
- (4) 要求 MAH 應於時限內完成原料藥及製劑之風險評估，並使用 EMA 官網指引之步驟及模板提供評估結果。評估方法則可使用 EMRN 通過之方法，若原料藥或製劑確定含有亞硝胺不純物，MAH 應於時限內提出變更以降低檢出風險。

2. EMRN 通過之評估程序與情境設定：

- (1) 一種或超過一種已知亞硝胺不純物，於藥品中被檢出且總含量超過允許攝入量時，應提供調查報告及矯正預防措施予主管單位進行審查評估。主管單位將啟動召回或其他管理程序，若該藥品具有不可替代性，且於召回或暫停供應期間有短缺之虞時，將可能建立臨時使用限制，以允許較高之不純物攝取量。
- (2) 藥品中有一種或超過一種已知亞硝胺不純物被檢出，且總含量超過允許攝入量 10%時，MAH 應於變更中對藥品規格訂定相關不純物允收標準，且可提出減頻測試(skip testing)申請，法規單位將評估該項減頻測試合適性。



- (3) 藥品中有一種或超過一種已知亞硝胺不純物被檢出，或總含量低於允許攝入量 10%時，僅須通知主管機關，無需採取進一步行動。惟當有更新的資訊可用於評估不純物風險來源時，MAH 應與製造商進行評估與檢驗。

藥品中若有一種或超過一種新種類亞硝胺不純物被檢出時，應先建立允許攝入量標準，如採用 EMA 建議之 18 ng/day，或利用 SAR 說明允許攝入量之合理性後，依據評估結果決定應適用之(1)至(3)中的情境。